DEFINICIÓN DE ANEMIA REGENERATIVA (DESARROLLO)

La **anemia regenerativa** es un tipo de anemia caracterizada por la **capacidad conservada de la médula ósea para responder adecuadamente a la disminución de la hemoglobina**, mediante un incremento en la producción y liberación de eritrocitos jóvenes, conocidos como **reticulocitos**.

Desde el punto de vista fisiopatológico, este tipo de anemia indica que el sistema hematopoyético está íntegro y funcional. Es decir, la médula ósea reconoce el estado de hipoxia tisular generado por la anemia y responde aumentando la eritropoyesis, principalmente mediada por el incremento de la eritropoyetina producida a nivel renal. Por lo tanto, el problema no radica en la producción de eritrocitos, sino en su **pérdida acelerada (hemorragia)** o **destrucción prematura (hemólisis)**.

En la práctica clínica, esta distinción es fundamental, ya que orienta rápidamente al origen del cuadro anémico y permite diferenciarla de las anemias arregenerativas, en las cuales existe un fallo en la producción medular.

VALORES PARA CONSIDERAR ANEMIA REGENERATIVA (DESARROLLO)

El parámetro más importante para identificar una anemia regenerativa es el **recuento de reticulocitos**, ya que estos representan eritrocitos inmaduros liberados desde la médula ósea hacia la circulación.

En condiciones normales, los reticulocitos representan aproximadamente entre **0.5% y 1.5%** del total de eritrocitos. Sin embargo, en presencia de anemia, este valor debe interpretarse con precaución, ya que puede parecer normal o ligeramente elevado, pero ser insuficiente en relación con el grado de anemia.

Por este motivo, se utilizan índices corregidos que permiten evaluar de manera más precisa la respuesta medular.

🔬 Índice reticulocitario corregido (IRC)

$$IRC = \frac{Reticulocitos\ (\%) \times Hematocrito\ del\ paciente}{Hematocrito\ normal}$$

Este índice ajusta el porcentaje de reticulocitos según el nivel de hematocrito del paciente.

- Un **IRC mayor a 2%** indica una respuesta medular adecuada → anemia regenerativa
- Un **IRC menor a 2%** sugiere una respuesta inadecuada → anemia arregenerativa

---

🔬 Índice de producción reticulocitaria (IPR)

El IPR corrige además el tiempo de maduración de los reticulocitos en sangre periférica, que aumenta en situaciones de anemia.

- **IPR > 2–3** → respuesta medular adecuada
- **IPR < 2** → producción insuficiente

Este índice es considerado más preciso en contextos clínicos complejos o anemia severa.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ANEMIA REGENERATIVA (DESARROLLO)

La anemia, en términos generales, constituye uno de los problemas de salud pública más frecuentes a nivel mundial, con una alta prevalencia según datos de la World Health Organization. Sin embargo, la anemia regenerativa no se considera una entidad epidemiológica independiente, sino un **patrón fisiopatológico** que refleja una respuesta medular adecuada frente a diferentes agresiones.

Desde el punto de vista epidemiológico, la frecuencia de la anemia regenerativa depende directamente de la prevalencia de sus principales causas, que son la **hemorragia aguda** y las **anemias hemolíticas**.

En el contexto de hemorragias, la anemia regenerativa es frecuente en situaciones agudas como traumatismos, cirugías, hemorragias gastrointestinales o complicaciones obstétricas, siendo especialmente relevante en servicios de urgencias. En países en desarrollo, las hemorragias obstétricas siguen siendo una causa importante de anemia aguda en mujeres en edad fértil.

Por otro lado, las anemias hemolíticas presentan una distribución variable según la etiología. Las formas hereditarias, como las hemoglobinopatías, tienen mayor prevalencia en regiones específicas del mundo, como África, el Mediterráneo y algunas zonas de América Latina. En contraste, las anemias hemolíticas adquiridas, como la

anemia hemolítica autoinmune, pueden presentarse en cualquier población, con mayor frecuencia en adultos y en asociación con enfermedades autoinmunes o neoplásicas.

Clasificación de las anemias regenerativas

La **anemia regenerativa** es aquella en la que la médula ósea conserva su capacidad de respuesta y aumenta la producción de eritrocitos para compensar la disminución de glóbulos rojos en sangre. Su principal característica de laboratorio es el **aumento de reticulocitos**, lo que indica que la médula está funcionando adecuadamente. Desde el punto de vista fisiopatológico, este tipo de anemia se clasifica en dos grandes grupos: **anemia por hemorragia** y **anemia por hemólisis**.

1. Anemia regenerativa por hemorragia

En este grupo, la anemia se produce porque el organismo **pierde sangre**, y con ella pierde eritrocitos. La médula ósea responde incrementando la producción eritrocitaria, por lo que se observa reticulocitosis después de algunos días.

La hemorragia puede ser **aguda** o **crónica**.

En la **hemorragia aguda**, como ocurre en traumatismos, cirugías o sangrados digestivos importantes, la pérdida de sangre es rápida. En un inicio, la hemoglobina puede parecer normal porque aún no se ha producido la hemodilución. Luego, conforme el plasma se redistribuye, la hemoglobina y el hematocrito disminuyen. Después de aproximadamente **3 a 5 días**, la médula responde liberando más reticulocitos, por lo que esta anemia se considera regenerativa.]

En la **hemorragia crónica**, la pérdida de sangre es lenta y sostenida, como sucede en sangrado digestivo oculto, parasitosis o menstruaciones abundantes. En una fase inicial puede ser regenerativa, porque la médula intenta compensar la pérdida. Sin embargo, si el sangrado persiste, las reservas de hierro se agotan y el paciente termina desarrollando una **anemia ferropénica**, que ya no será regenerativa sino **arregenerativa**, porque faltan los sustratos necesarios para producir eritrocitos de forma eficaz.

2. Anemia regenerativa por hemólisis

La segunda gran categoría es la **anemia hemolítica**, en la que los eritrocitos son destruidos de manera prematura antes de completar su vida media normal, que es de aproximadamente **120 días**. Debido a esta destrucción acelerada, la médula ósea aumenta la eritropoyesis y libera más reticulocitos a la circulación.

A diferencia de la hemorragia, en la hemólisis sí aparecen datos de destrucción eritrocitaria, como **aumento de bilirrubina indirecta**, **aumento de LDH** y **disminución de haptoglobina**. Además, pueden presentarse manifestaciones clínicas como **ictericia**, **coluria** y **esplenomegalia**, dependiendo del tipo de hemólisis.

La hemólisis se clasifica en **intracorpuscular** y **extracorpuscular**, según si el problema está en el propio eritrocito o en factores externos a él.

Hemólisis intracorpuscular y extracorpuscular

Hemólisis intracorpuscular

La **hemólisis intracorpuscular** ocurre cuando el defecto está **dentro del eritrocito**. Es decir, el glóbulo rojo nace anormal, con alteraciones en su estructura o funcionamiento, y por eso tiene una menor supervivencia en la circulación. En la mayoría de los casos, estas anemias son **hereditarias**.

Este grupo incluye tres grandes tipos de alteraciones:

a) Defectos de membrana

Aquí el problema está en la estructura de la membrana del eritrocito. El ejemplo más clásico es la **esferocitosis hereditaria**, en la que los glóbulos rojos pierden su forma bicóncava normal y adquieren una forma más esférica. Estas células son menos deformables y quedan atrapadas con facilidad en el bazo, donde son destruidas. Por eso suelen producir hemólisis crónica, ictericia leve y esplenomegalia.

b) Defectos enzimáticos

En este caso, el eritrocito tiene alteraciones en enzimas necesarias para protegerse del estrés oxidativo o mantener su metabolismo. El ejemplo más conocido es la **deficiencia de G6PD**. Estos pacientes pueden permanecer estables, pero cuando se exponen a ciertos medicamentos, infecciones o habas, sus eritrocitos sufren daño oxidativo y se destruyen. Por tanto, la hemólisis suele desencadenarse por factores específicos.

c) Hemoglobinopatías

Aquí el defecto está en la hemoglobina. El ejemplo principal es la **drepanocitosis** o anemia de células falciformes, en la cual la hemoglobina anormal provoca deformación del eritrocito, haciéndolo rígido y frágil. Esto produce hemólisis crónica y, además, fenómenos vasooclusivos.

La idea más importante de la hemólisis intracorpuscular es esta: **el eritrocito es anormal por sí mismo**. El defecto está en su membrana, en sus enzimas o en su hemoglobina.

Hemólisis extracorpuscular

La **hemólisis extracorpuscular** ocurre cuando el eritrocito es inicialmente normal, pero es destruido por **factores externos**. Generalmente estas anemias son **adquiridas**.

Entre las causas más importantes se encuentran:

a) Causas inmunológicas

La principal es la **anemia hemolítica autoinmune**, en la que el sistema inmunitario produce anticuerpos contra los propios eritrocitos. Estos anticuerpos marcan al glóbulo rojo para su destrucción, sobre todo en el bazo. En estos casos, una prueba muy importante es el **Coombs directo**, que suele resultar positivo.

b) Causas mecánicas

Se producen cuando los eritrocitos son fragmentados por fuerzas físicas anormales dentro de la circulación. Esto puede verse en las **microangiopatías hemolíticas**, donde la célula se rompe al atravesar vasos pequeños dañados. En el frotis sanguíneo suelen verse **esquistocitos**, que son fragmentos de eritrocitos.

c) Causas infecciosas

Un ejemplo clásico es la **malaria**, en la que el parásito invade y destruye los eritrocitos. Aquí es importante el antecedente epidemiológico, la fiebre y la evidencia parasitaria.

d) Causas tóxicas o por fármacos

Algunos medicamentos o sustancias tóxicas pueden lesionar los eritrocitos o favorecer su destrucción, especialmente en personas predispuestas.

La idea más importante de la hemólisis extracorpuscular es esta: **el eritrocito no es el problema inicial; el problema es algo externo que lo destruye**.

Diferencia principal entre intracorpuscular y extracorpuscular

La diferencia fundamental entre ambas radica en **dónde está el defecto**.

En la **intracorpuscular**, el daño está en el propio glóbulo rojo. Por eso suele ser de origen **hereditario** y muchas veces se manifiesta desde edades tempranas o tiene antecedentes familiares.

En la **extracorpuscular**, el eritrocito puede ser estructuralmente normal, pero factores externos lo destruyen. Por eso suele ser de origen **adquirido**, asociado a enfermedades autoinmunes, infecciones, traumatismo mecánico o fármacos.

Una forma fácil de explicarlo en exposición es esta:

“En la hemólisis intracorpuscular, el eritrocito nace defectuoso. En la extracorpuscular, el eritrocito es normal, pero algo externo lo destruye.”

Fisiopatología de la hemorragia en la anemia regenerativa

La anemia regenerativa por hemorragia ocurre cuando el organismo **pierde eritrocitos por sangrado**, pero la **médula ósea está intacta** y es capaz de responder aumentando la producción de glóbulos rojos. Por eso, el rasgo que la define no es solo la anemia, sino la **respuesta medular adecuada**, evidenciada por **reticulocitosis** tras unos días.

¿Qué pasa primero cuando hay una hemorragia?

Lo primero que se pierde en una hemorragia es **sangre total**: se van plasma y eritrocitos al mismo tiempo. Por eso, en la fase inicial, la concentración de hemoglobina puede no bajar de inmediato de forma marcada, porque todavía no ha ocurrido la redistribución de líquidos. Horas después, el líquido intersticial entra al espacio intravascular para compensar la volemia, se produce **hemodilución**, y entonces sí descienden la hemoglobina y el hematocrito.

1. Fase hemodinámica inicial

En una hemorragia aguda, el problema más urgente al inicio no es solo la anemia, sino la **hipovolemia**. Al disminuir el volumen circulante efectivo, cae el retorno venoso, disminuye el gasto cardiaco y puede reducirse la perfusión tisular. Por eso, clínicamente dominan signos como taquicardia, hipotensión, palidez, sudoración fría y, en casos severos, shock hemorrágico.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el organismo intenta mantener la perfusión mediante:

- activación simpática, con vasoconstricción periférica y taquicardia;
- activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- liberación de ADH, para retener agua y sostener la volemia.

Estas respuestas son compensatorias, pero no corrigen la pérdida de eritrocitos; solo intentan mantener la presión y la perfusión.

2. Fase de hemodilución

Después de las primeras horas, el organismo moviliza líquido desde el espacio intersticial hacia el intravascular. Esta reposición de volumen mejora parcialmente la volemia, pero **diluye la masa eritrocitaria remanente**. En este momento se hace más evidente la caída de Hb y Hto. Por eso, en una hemorragia aguda importante, la anemia puede no ser muy evidente de inmediato y manifestarse con mayor claridad varias horas más tarde.

3. Fase de respuesta medular regenerativa

La disminución de la capacidad de transporte de oxígeno genera **hipoxia tisular**, especialmente a nivel renal. El riñón responde aumentando la producción de **eritropoyetina (EPO)**, que estimula la médula ósea para incrementar la

eritropoyesis. Como resultado, la médula acelera la producción y libera más células jóvenes a la circulación: los **reticulocitos**.

Esta respuesta no es inmediata. Suele haber un retraso de aproximadamente **3 a 4 días**, y la reticulocitosis suele hacerse evidente alrededor de los **3–5 días** después del sangrado. Ese dato es fundamental, porque es lo que convierte a esta anemia en **regenerativa**.

Hemorragia crónica

En la hemorragia crónica, la pérdida de sangre es lenta y sostenida, durante semanas o meses. Aquí el organismo suele adaptarse hemodinámicamente, por lo que rara vez hay shock. El problema principal ya no es la volemia, sino la **pérdida persistente de hierro** junto con la pérdida de eritrocitos. MSD señala que la pérdida crónica causa anemia si es más rápida de lo que puede reponerse o, más frecuentemente, porque la eritropoyesis acelerada termina agotando los depósitos de hierro.

Por eso, al inicio puede existir una fase regenerativa, pero con el tiempo el paciente desarrolla una anemia microcítica ferropénica, donde la médula ya no puede sostener una producción eficaz por falta de sustrato.

Fisiopatología de las anemias regenerativas intracorpusculares

Las **anemias regenerativas intracorpusculares** son aquellas en las que el defecto está **dentro del propio eritrocito**. El glóbulo rojo nace estructural o funcionalmente anormal, por lo que su supervivencia en la circulación disminuye y se destruye antes de completar su vida media normal de aproximadamente 120 días. Como la médula ósea está conservada, responde aumentando la eritropoyesis y liberando más reticulocitos; por eso se consideran **anemias regenerativas**.

La idea central es esta:

El problema no está fuera del eritrocito, sino en su membrana, sus enzimas o su hemoglobina.
Por eso el eritrocito es frágil, se deforma, se oxida o funciona mal, y termina siendo destruido de manera prematura.

Mecanismo fisiopatológico general

En todas las anemias intracorpusculares ocurre una secuencia parecida:

1. El eritrocito tiene una **alteración intrínseca**.
2. Esa alteración disminuye su deformabilidad, estabilidad o resistencia al estrés.
3. El eritrocito circula menos tiempo de lo normal.
4. Es destruido, sobre todo en el **bazo** o a veces dentro de la circulación.

5. La destrucción aumenta la bilirrubina indirecta y, en muchos casos, la LDH; además, puede bajar la haptoglobina.
6. La hipoxia tisular resultante estimula al riñón a producir **eritropoyetina**.
7. La médula ósea responde con **hiperplasia eritroide** y **reticulocitosis**.

Dicho de forma sencilla para exponer:

"En la hemólisis intracorpuscular, el glóbulo rojo nace defectuoso, vive menos tiempo, se destruye antes de lo normal y la médula intenta compensarlo produciendo más reticulocitos."

Tipos de anemia intracorpuscular según el sitio del defecto

1. Defectos de membrana

Aquí el problema está en las proteínas que mantienen la forma y estabilidad del eritrocito. En la **esferocitosis hereditaria**, por ejemplo, hay defectos en proteínas de membrana como espectrina, anquirina, banda 3 o proteína 4.2. Eso provoca pérdida progresiva de superficie de membrana, de modo que el eritrocito deja de ser bicóncavo y se vuelve más esférico.

¿Qué pasa fisiopatológicamente?

El eritrocito esférico tiene dos grandes problemas:

- **menor deformabilidad**, por lo que le cuesta atravesar los sinusoides esplénicos;
- **mayor fragilidad**, por lo que queda atrapado y es destruido en el bazo.

Entonces, la hemólisis suele ser predominantemente **extravascular**. Como consecuencia:

- aumenta la destrucción eritrocitaria;
- aparece reticulocitosis;
- puede haber ictericia y esplenomegalia;
- el frotis muestra **esferocitos**.

Frase útil para exposición

"En los defectos de membrana, el eritrocito pierde su forma normal, se vuelve rígido o esférico y el bazo lo destruye con mayor facilidad."

---

2. Defectos enzimáticos

En este grupo, el eritrocito tiene alteraciones en enzimas necesarias para mantener su metabolismo y protegerse del daño oxidativo. El ejemplo clásico es la **deficiencia de G6PD**. Esta enzima participa en la producción de NADPH, que permite regenerar glutatión reducido, un mecanismo esencial de defensa contra el estrés oxidativo. Como el eritrocito no tiene núcleo ni mitocondrias, depende mucho de estas vías metabólicas para sobrevivir.

¿Qué pasa fisiopatológicamente?

Cuando falta G6PD, el eritrocito no puede neutralizar adecuadamente los oxidantes. Frente a desencadenantes como infecciones, habas o ciertos fármacos, la hemoglobina se oxida y precipita dentro del eritrocito formando inclusiones; esto lesiona la membrana y vuelve a la célula más frágil. Entonces el eritrocito puede:

- romperse dentro del vaso, produciendo hemólisis intravascular;
- o ser retirado por el bazo tras daño oxidativo, produciendo hemólisis extravascular.

En el frotis pueden verse células mordidas o células ampolla por remoción esplénica del material oxidado.

Idea clave

Aquí el eritrocito no es anormal por forma desde el nacimiento, sino por su **incapacidad metabólica para resistir el estrés oxidativo**. Por eso la hemólisis suele ser **episódica** o desencadenada.

Frase útil para exposición

“En los defectos enzimáticos, el eritrocito no puede defenderse del daño oxidativo, se lesiona su hemoglobina y su membrana, y termina hemolizándose.”

---

3. Defectos de hemoglobina

En este grupo el problema está en la estructura o composición de la hemoglobina. El ejemplo más representativo es la **drepanocitosis** o enfermedad de células falciformes, causada por la presencia de hemoglobina S. Cuando esta hemoglobina se desoxigena, polimeriza y deforma al eritrocito, que adquiere forma de hoz o falciforme.

¿Qué pasa fisiopatológicamente?

La polimerización de la HbS produce:

- deformación eritrocitaria;
- pérdida de flexibilidad;
- daño repetido de la membrana;
- deshidratación celular;

- hemólisis crónica.

Estos eritrocitos rígidos se destruyen antes de tiempo, principalmente en el sistema reticuloendotelial, pero además pueden obstruir la microcirculación y causar crisis vasooclusivas. Es decir, en esta hemoglobinopatía hay dos problemas: **hemólisis crónica** y **oclusión vascular**.

Idea clave

El eritrocito tiene una hemoglobina anormal que cambia su forma y comportamiento físico. No solo vive menos, sino que también puede bloquear vasos pequeños.

Frase útil para exposición

"En las hemoglobinopatías, la hemoglobina anormal altera la forma y la flexibilidad del eritrocito, produciendo hemólisis crónica y, en algunos casos, vasooclusión."

Resumen fisiopatológico integrador

Las anemias regenerativas intracorpusculares son **hemolíticas** y generalmente **hereditarias**. El defecto se origina dentro del eritrocito y puede afectar su **membrana**, su **metabolismo enzimático** o su **hemoglobina**. En todos los casos, la consecuencia final es una **disminución de la supervivencia eritrocitaria**, con destrucción prematura de glóbulos rojos. La médula responde de forma compensatoria con aumento de la eritropoyesis y reticulocitosis.

Puedes decirlo así en tu exposición:

"Las anemias intracorpusculares son regenerativas porque la médula está sana y responde. El problema real está en el eritrocito, que nace defectuoso: puede tener una membrana inestable, una falla enzimática o una hemoglobina anormal. Como resultado, el glóbulo rojo se destruye antes de tiempo y la médula intenta compensarlo liberando más reticulocitos."

¿Por qué se llaman esferocitos y drepanocitos?

Se llaman así por la **forma que adopta el eritrocito** al observarlo en el frotis sanguíneo.

Esferocitos

El nombre viene de **"esfera"**.
Se llaman **esferocitos** porque son glóbulos rojos con forma **más redonda o esférica**, y además **pierden la palidez central** que normalmente tiene el eritrocito sano.

Relación:

- defecto de membrana
- pérdida de superficie de membrana
- célula más redonda y menos deformable

Drepanocitos

El nombre viene de **"drepanon"**, que significa **hoz** o **media luna**.
Se llaman **drepanocitos** porque el eritrocito adquiere forma de **hoz**, **media luna** o **célula falciforme**.

Relación:

- hemoglobina S anormal
- al desoxigenarse, la HbS se polimeriza
- el eritrocito se alarga y deforma en forma de hoz

1. Defectos de membrana: ¿en qué enfermedades vemos esferocitos y eliptocitos?

En los **defectos de membrana** el problema está en proteínas del citoesqueleto/membrana del eritrocito. En la **esferocitosis hereditaria**, las proteínas más clásicamente afectadas son **espectrina, anquirina, banda 3 y proteína 4.2**. Esa alteración hace que el eritrocito pierda fragmentos de membrana, disminuya su relación superficie/volumen y adopte una forma más redonda; por eso aparecen los **esferocitos**. Al ser menos deformables, quedan atrapados y se destruyen en el bazo, causando hemólisis extravascular.

En la **eliptocitosis hereditaria**, también hay alteraciones de proteínas de membrana y del esqueleto eritrocitario, sobre todo relacionadas con **espectrina** y su ensamblaje. El resultado es que la célula pierde estabilidad mecánica y se alarga, por lo que en el frotis vemos **eliptocitos** u ovalocitos. En resumen: **esferocitos** en esferocitosis hereditaria, y **eliptocitos**en eliptocitosis hereditaria.

Cómo decirlo en clase

"Los esferocitos aparecen cuando el eritrocito pierde membrana y se vuelve esférico; los eliptocitos aparecen cuando la alteración del citoesqueleto lo hace alargado y menos estable."

---

2. Defectos enzimáticos: favismo, habas y G6PD

El ejemplo clásico es la **deficiencia de G6PD**. La G6PD es una enzima esencial para generar **NADPH**, que mantiene el **glutatión reducido**, uno de los principales sistemas de defensa del eritrocito frente al **estrés oxidativo**. Como el eritrocito no tiene núcleo ni mitocondrias, depende mucho de esta vía para proteger su hemoglobina y su membrana.

En el **favismo**, el consumo de **habas** expone al eritrocito a compuestos oxidantes. Si el paciente tiene deficiencia de G6PD, no puede neutralizar ese estrés oxidativo; entonces la hemoglobina se oxida y precipita formando **cuerpos de Heinz**, y el bazo "muerde" esas zonas dañadas, generando las **células mordidas**. Por eso las habas sí pueden desencadenar una **crisis hemolítica aguda** en estos pacientes, igual que algunas infecciones o fármacos oxidantes.

Qué vemos en el eritrocito

- **Cuerpos de Heinz**: hemoglobina precipitada por oxidación.
- **Células mordidas**: eritrocitos a los que el bazo les retiró esas inclusiones.

Cómo decirlo en clase

"En la deficiencia de G6PD, el eritrocito no puede defenderse del daño oxidativo; las habas pueden desencadenar hemólisis porque favorecen la oxidación de la hemoglobina."

---

3. Defectos de hemoglobina: ¿por qué vemos drepanocitos?

En la **drepanocitosis**, la hemoglobina anormal es la **HbS**. Esta aparece por una mutación en la cadena beta de la globina: en la posición 6, la **valina sustituye al ácido glutámico**. Esa modificación hace que, cuando la HbS se **desoxigena**, sea mucho menos soluble y **polimerice**, formando una especie de gel semisólido dentro del eritrocito. Esa polimerización deforma la célula y la convierte en un **drepanocito**, es decir, una célula en forma de hoz.

La repetición de ese proceso daña la membrana, vuelve al eritrocito rígido y poco deformable, disminuye su vida media y favorece dos consecuencias: **hemólisis crónica** y **vasooclusión**. Por eso en drepanocitosis no solo hay anemia hemolítica, sino también episodios dolorosos por obstrucción de la microcirculación.

Cómo decirlo en clase

"Vemos drepanocitos porque la HbS, al desoxigenarse, se polimeriza dentro del eritrocito y lo deforma en forma de hoz."

---

4. ¿Qué es la talasemia y por qué hay células diana?

La **talasemia** es un trastorno hereditario en el que el organismo no produce la cantidad normal de cadenas de globina, ya sean **alfa** o **beta**. En otras palabras, hay una producción reducida o inadecuada de hemoglobina, de modo que los eritrocitos tienen

menos hemoglobina de la normal, sobreviven menos y pueden producir anemia hemolítica de intensidad variable.

En la talasemia suelen aparecer **células diana** porque cambia la relación entre el contenido de hemoglobina y la superficie de la membrana del eritrocito. Al tener menos hemoglobina en proporción a su membrana, la célula adopta ese aspecto de "blanco de tiro": un centro teñido, un anillo claro y un borde periférico teñido. Este hallazgo también puede verse en otras hemoglobinopatías, pero es muy clásico en talasemias. La base del problema sigue siendo que el eritrocito está mal hemoglobinizado por alteración genética en la síntesis de globina.

Fisiopatología de las anemias regenerativas extracorpusculares

Las **anemias regenerativas extracorpusculares** son aquellas en las que el eritrocito **nace normal**, pero es destruido por **factores externos**. Es decir, el problema **no está dentro del glóbulo rojo**, sino en el ambiente que lo rodea: anticuerpos, vasos dañados, microorganismos, tóxicos, fármacos o un bazo hiperactivo.

Como consecuencia, el eritrocito vive menos de lo normal, se destruye de manera prematura, disminuye la masa eritrocitaria circulante y se produce anemia. Frente a esta pérdida acelerada, el riñón detecta hipoxia, aumenta la producción de **eritropoyetina (EPO)** y la médula ósea responde produciendo más eritrocitos y liberando más **reticulocitos**.
Por eso estas anemias son **regenerativas**.

---

1. Hemólisis inmunológica

¿Qué pasa?

Aquí el eritrocito es normal, pero el sistema inmune lo reconoce erróneamente como si fuera extraño. Entonces se forman **anticuerpos** contra antígenos de la membrana eritrocitaria.

Estos anticuerpos se fijan sobre la superficie del eritrocito y lo "marcan" para ser destruido. A partir de aquí pueden pasar dos cosas:

a) Hemólisis extravascular

Es la más típica, sobre todo en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.

Los macrófagos del bazo reconocen esos eritrocitos recubiertos de anticuerpos y empiezan a retirar porciones de su membrana. El problema es que el eritrocito pierde

membrana pero conserva su contenido, así que su relación superficie/volumen disminuye y la célula se vuelve más redonda.

Así aparece el **esferocito**.

¿Por qué se llama esferocito?

Porque adopta una forma **esférica**.
Ya no tiene la forma bicóncava normal y además pierde la palidez central.

¿Qué le pasa después?

Ese esferocito es menos deformable, no puede pasar bien por los sinusoides esplénicos y queda atrapado en el bazo, donde finalmente es fagocitado y destruido.

Consecuencia fisiopatológica

- destrucción eritrocitaria en bazo
- hemólisis extravascular
- aumento de bilirrubina indirecta
- esplenomegalia
- reticulocitosis

Qué vemos en la célula

- **Esferocitos**: redondos, densos, pequeños, sin palidez central

---

2. Hemólisis mecánica o microangiopática

¿Qué pasa?

En este caso el eritrocito también nace normal, pero circula a través de vasos sanguíneos anormales, con trombos de fibrina, endotelio lesionado o superficies irregulares.

Cuando el eritrocito pasa por esos vasos estrechos y dañados, su membrana sufre **cizallamiento mecánico**. Es literalmente golpeado, estirado y roto por las fuerzas físicas de la circulación alterada.

El glóbulo rojo no se destruye por anticuerpos ni por un defecto propio, sino porque el ambiente vascular lo **fragmenta**.

¿Qué se forma?

Se forman los **esquistocitos**.

¿Por qué se llaman esquistocitos?

Porque son **fragmentos de eritrocitos**.
No son células completas normales, sino pedazos irregulares de glóbulos rojos que se rompieron en la circulación.

¿Dónde ocurre esto?

- microangiopatías hemolíticas
- coagulación intravascular diseminada
- púrpura trombótica trombocitopénica
- síndrome urémico hemolítico
- prótesis valvulares

Consecuencia fisiopatológica

Aquí predomina la **hemólisis intravascular**, porque la ruptura ocurre dentro de la circulación.

Entonces:

- se libera hemoglobina al plasma
- aumenta la LDH
- disminuye la haptoglobina
- puede haber hemoglobinuria

Qué vemos en la célula

- **Esquistocitos**: fragmentos angulados, irregulares, "células rotas"

---

3. Hemólisis infecciosa

¿Qué pasa?

Aquí el eritrocito es destruido por un agente infeccioso. El ejemplo clásico es la **malaria**.

El parásito invade el interior del eritrocito, utiliza su contenido para sobrevivir y multiplicarse, altera su membrana y finalmente rompe la célula. Por tanto, el eritrocito no está alterado desde el nacimiento: es el microorganismo el que lo lesiona y destruye.

Además, la infección puede volver más frágiles a otros eritrocitos no parasitados y activar mecanismos inflamatorios e inmunológicos que agravan la hemólisis.

¿Qué vemos en la célula?

Vemos **eritrocitos parasitados**, es decir, glóbulos rojos con inclusiones o formas del parásito en su interior.

¿Por qué se llaman así?

Porque contienen un **parásito intracelular**.

Consecuencia fisiopatológica

- destrucción del eritrocito infectado
- disminución de la masa eritrocitaria
- hemólisis
- fiebre e inflamación asociadas
- respuesta medular con reticulocitosis

---

4. Hemólisis por fármacos o tóxicos

¿Qué pasa?

En este grupo, una sustancia externa daña al eritrocito o desencadena una reacción contra él.

Esto puede pasar por dos mecanismos principales:

a) Mecanismo inmune

El fármaco se une a la membrana eritrocitaria o induce producción de anticuerpos. Entonces el sistema inmune empieza a atacar al eritrocito, como si fuera extraño.

Aquí la fisiopatología se parece a la hemólisis autoinmune:

- el eritrocito queda recubierto por anticuerpos
- los macrófagos esplénicos le quitan membrana
- aparecen **esferocitos**
- luego son destruidos en bazo

b) Mecanismo tóxico directo

Algunas sustancias lesionan directamente la membrana eritrocitaria o alteran su estabilidad. El eritrocito pierde integridad, se vuelve frágil y termina rompiéndose o siendo retirado por el sistema reticuloendotelial.

Qué vemos en la célula

Depende del mecanismo:

- si es inmunológico: **esferocitos**
- si es daño directo: formas variables de lesión eritrocitaria

Consecuencia fisiopatológica

- hemólisis adquirida
- anemia regenerativa
- posible ictericia
- reticulocitosis

---

5. Hiperesplenismo

¿Qué pasa?

Aquí el problema principal está en el **bazo**. El eritrocito puede ser completamente normal, pero el bazo está hiperactivo o aumentado de tamaño y empieza a secuestrar y destruir demasiados glóbulos rojos.

Normalmente el bazo actúa como filtro: elimina células viejas o anormales. Pero en el hiperesplenismo ese filtro está exagerado. Entonces incluso eritrocitos relativamente normales permanecen más tiempo en el bazo, son sometidos a un ambiente hostil y terminan siendo fagocitados por macrófagos esplénicos.

Consecuencia fisiopatológica

- secuestro esplénico aumentado
- destrucción periférica excesiva
- hemólisis extravascular
- esplenomegalia
- reticulocitosis

Qué vemos en la célula

No hay una forma única tan característica como el esquistocito o el esferocito. El hallazgo principal es más fisiopatológico que morfológico: el eritrocito es destruido por **exceso de filtración esplénica**.

1. ¿Cuáles son los fármacos o tóxicos que pueden causar hemólisis extracorpuscular?

En la **hemólisis inducida por fármacos**, el eritrocito suele ser normal al inicio, pero el medicamento provoca que sea destruido por un mecanismo **inmune** o por interacción con su membrana. Entre los fármacos más implicados están las **cefalosporinas**, en especial **cefotetan** y también otras del grupo; además se describen **metildopa** y **fludarabina** como medicamentos que pueden alterar la membrana eritrocitaria o inducir autoanticuerpos. Merck también menciona con frecuencia **antibióticos beta-lactámicos**, **sulfonamidas**, **carbamazepina** e **hierro dextrán** entre los más implicados en reacciones de hipersensibilidad con hemólisis.

Cómo explicarlo

- **Mecanismo inmune:** el fármaco se une al eritrocito o modifica su membrana; entonces el sistema inmune produce anticuerpos y el eritrocito queda "marcado" para destrucción.
- **Consecuencia:** el bazo retira parte de la membrana o destruye la célula completa, y puede aparecer hemólisis extravascular con esferocitos.

2. ¿Por qué se llaman esquistocitos?

Se llaman **esquistocitos** porque son **eritrocitos fragmentados**, es decir, pedazos de glóbulos rojos que se rompieron dentro de la circulación. En las anemias hemolíticas microangiopáticas, el eritrocito pasa por vasos pequeños con trombos de fibrina o superficies anormales y sufre **cizallamiento mecánico**; por eso se rompe y en el frotis aparecen formas irregulares, triangulares o tipo "casco". Merck los describe justamente como **fragmented RBCs**.

Cómo decirlo en clase

"Se llaman esquistocitos porque no son eritrocitos completos, sino fragmentos de glóbulos rojos rotos por fuerzas mecánicas dentro del vaso."

3. ¿Por qué se llaman anticuerpos calientes?

Se llaman **anticuerpos calientes** porque reaccionan con los eritrocitos a **temperatura corporal**, es decir, alrededor de **37 °C o más**. En cambio, los llamados anticuerpos fríos actúan mejor a temperaturas más bajas. En la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, esos autoanticuerpos se unen al eritrocito en condiciones normales del cuerpo, lo marcan y favorecen su destrucción, sobre todo en el bazo.

Lo importante fisiopatológicamente

- Actúan a **37 °C**
- Se fijan a la membrana del eritrocito
- El bazo reconoce esos eritrocitos recubiertos de anticuerpos
- Los macrófagos les quitan membrana
- Se forman **esferocitos**
- Luego ocurre **hemólisis extravascular**

4. ¿Por qué en anticuerpos calientes aparecen esferocitos?

Porque los macrófagos esplénicos no siempre destruyen todo el eritrocito de inmediato. Muchas veces le arrancan solo una parte de la membrana. Al perder membrana, pero conservar el contenido intracelular, el eritrocito se vuelve más redondo, más denso y pierde la palidez central. Por eso adopta una forma esférica y se llama **esferocito**. Después, como ya es menos deformable, queda atrapado en el bazo y termina siendo destruido.

Texto corto para pegar en diapositiva

Hemólisis extracorpuscular: conceptos clave

- **Fármacos implicados:** cefalosporinas (ej. cefotetan), metildopa, fludarabina, beta-lactámicos, sulfonamidas, carbamazepina, hierro dextrán
- **Esquistocitos:** fragmentos de eritrocitos rotos por fuerzas mecánicas intravasculares
- **Anticuerpos calientes:** autoanticuerpos que reaccionan con eritrocitos a **≥ 37 °C**
- **Esferocitos en AIHA:** pérdida parcial de membrana por acción de macrófagos esplénicos

"Esquistocito" viene del griego y significa célula fragmentada; se llama así porque es un glóbulo rojo roto por fuerzas mecánicas intravasculares.

Clínica según el tipo de anemia hemolítica intracorpuscular

A. Defectos de membrana

Ejemplos: esferocitosis hereditaria y eliptocitosis hereditaria

La clínica típica incluye **anemia de intensidad variable, ictericia y esplenomegalia**. En la esferocitosis hereditaria, los eritrocitos pierden membrana, se vuelven esféricos y menos deformables, y por eso quedan atrapados y destruidos en el bazo; esa destrucción esplénica explica tanto la hemólisis crónica como el aumento del tamaño del bazo.

¿Por qué hay ictericia?

Porque la destrucción crónica de eritrocitos aumenta de forma continua la producción de bilirrubina indirecta.

¿Por qué hay esplenomegalia?

Porque el bazo es el principal sitio donde se destruyen estos eritrocitos rígidos y esféricos.

¿Por qué puede haber colelitiasis?

Porque la hiperproducción crónica de bilirrubina favorece la formación de cálculos pigmentarios.

Clínica resumida

- anemia crónica variable
- palidez y fatiga
- ictericia leve o intermitente
- esplenomegalia
- litiasis biliar pigmentaria en cuadros crónicos

B. Defectos enzimáticos

Ejemplo principal: deficiencia de G6PD

La clínica en la deficiencia de G6PD suele ser **episódica**, no necesariamente continua. El paciente puede estar asintomático hasta exponerse a un desencadenante oxidativo, como infecciones, ciertos fármacos o habas. En ese momento se produce una **crisis hemolítica aguda**.

Síntomas clásicos

- ictericia súbita
- orina oscura
- fatiga intensa
- disnea
- dolor abdominal o lumbar
- en casos severos, hemoglobinuria y lesión renal aguda

¿Por qué aparece esta clínica?

Porque el eritrocito con deficiencia de G6PD no puede defenderse frente al estrés oxidativo. La hemoglobina se oxida, la membrana se daña y muchos eritrocitos se destruyen en poco tiempo. Esa destrucción brusca explica la ictericia rápida, el dolor y la orina oscura.

¿Por qué hay dolor abdominal o lumbar?

En las crisis hemolíticas intensas puede haber liberación importante de hemoglobina y respuesta sistémica aguda, lo que se asocia a dolor dorsal, lumbar o abdominal.

Clínica resumida

- episodios agudos desencadenados
- ictericia
- coluria / hemoglobinuria
- fatiga y disnea
- dolor abdominal o lumbar
- posible insuficiencia renal aguda si la crisis es intensa

C. Defectos de hemoglobina

Aquí lo más importante para exposición es hablar de **drepanocitosis** y, en menor medida, de **talasemia**.

1. Drepanocitosis

La drepanocitosis no solo produce anemia hemolítica crónica, sino también **vasooclusión**. Por eso su clínica combina síntomas hemolíticos con síntomas isquémicos. Los pacientes tienen anemia e ictericia, pero además pueden presentar **crisis dolorosas** en huesos largos, abdomen o tórax.

¿Por qué hay dolor?

Porque la HbS, al desoxigenarse, polimeriza y deforma al eritrocito; este se vuelve rígido y puede obstruir la microcirculación. Esa obstrucción produce **isquemia tisular e infartos microvasculares**, que son la base del dolor.

¿Por qué hay ictericia?

Porque existe hemólisis crónica continua por destrucción prematura de eritrocitos falciformes.

¿Por qué puede haber síndrome torácico agudo?

Porque la vasooclusión también puede comprometer el pulmón, produciendo dolor torácico, fiebre, disnea e hipoxemia.

¿Qué otras manifestaciones son importantes?

MSD señala como complicaciones y manifestaciones mayores las crisis dolorosas, crisis de secuestro, crisis aplásica, infecciones, accidente cerebrovascular, necrosis avascular, enfermedad renal y daño multiorgánico crónico por isquemia repetida.

Clínica resumida

- anemia hemolítica crónica
- ictericia
- crisis dolorosas óseas, abdominales y torácicas
- disnea o hipoxemia en síndrome torácico agudo

- complicaciones vasoclusivas y orgánicas crónicas

---

2. Talasemias

Las talasemias son trastornos hereditarios con síntesis reducida de cadenas de globina, por lo que la clínica depende de la severidad. En las formas más importantes puede haber **anemia crónica**, palidez, fatiga y, en cuadros más severos, ictericia y esplenomegalia por hemólisis. Aunque la hemólisis suele ser menos "explosiva" que en G6PD o en una crisis drepanocítica, sí contribuye a la clínica en formas moderadas y severas.

¿Por qué hay esplenomegalia?

Porque el bazo participa en la destrucción de eritrocitos anormales y, en cuadros crónicos, también por hematopoyesis extramedular en formas severas. Esta última explicación es clásica en hematología, pero aquí prefiero marcar que la hemólisis contribuye al aumento del bazo.

Clínica resumida

- anemia crónica
- palidez y cansancio
- ictericia variable
- esplenomegalia en casos moderados o severos

Cómo resumirlo en tu exposición

Puedes decirlo así:

"La clínica de las anemias hemolíticas intracorpusculares combina síndrome anémico y síndrome hemolítico. El síndrome anémico produce palidez, fatiga, disnea y taquicardia por disminución del transporte de oxígeno. El síndrome hemolítico produce ictericia, esplenomegalia y, en algunos casos, coluria, por destrucción acelerada de eritrocitos y aumento de bilirrubina. Según la causa, la clínica cambia: en los defectos de membrana predominan ictericia y esplenomegalia; en la deficiencia de G6PD predominan las crisis hemolíticas agudas desencadenadas; y en la drepanocitosis, además de hemólisis crónica, aparecen crisis dolorosas por vasooclusión."

Clínica de las anemias hemolíticas extracorpusculares

Las anemias hemolíticas extracorpusculares son aquellas en las que el eritrocito es inicialmente normal, pero es destruido por factores externos, como anticuerpos, fuerzas

mecánicas, infecciones, fármacos o secuestro esplénico. Por eso la clínica combina dos componentes: **síndrome anémico** por disminución del transporte de oxígeno, y **síndrome hemolítico**por destrucción acelerada de eritrocitos. En general pueden aparecer **palidez, fatiga, debilidad, mareo**, además de **ictericia** y **esplenomegalia**.

1. Hemólisis inmunológica

Ejemplo clásico: anemia hemolítica autoinmune

La clínica típica incluye **fatiga, palidez, disnea, taquicardia, ictericia y esplenomegalia**. La base fisiopatológica es que los autoanticuerpos se unen a la membrana del eritrocito y lo marcan para destrucción. En la forma por **anticuerpos calientes**, la hemólisis ocurre principalmente en el **bazo**, por lo que suele predominar la **hemólisis extravascular**.

¿Por qué esa clínica?

- **Fatiga, disnea y palidez:** por anemia y menor transporte de oxígeno.
- **Ictericia:** porque al destruirse eritrocitos aumenta la producción de bilirrubina indirecta.
- **Esplenomegalia:** porque el bazo participa activamente en la destrucción de los eritrocitos recubiertos por anticuerpos.
- **Esferocitos en el frotis:** porque los macrófagos esplénicos retiran parte de la membrana del eritrocito, lo vuelven más redondo y menos deformable.

Clínica resumida

- anemia de intensidad variable
- ictericia
- esplenomegalia
- en casos intensos, crisis hemolítica aguda

---

2. Hemólisis mecánica o microangiopática

En este grupo predominan los síntomas de **anemia aguda o subaguda**, y puede haber **ictericia, hemoglobinuria, coluria y signos del trastorno de base**. La fisiopatología consiste en que el eritrocito pasa por vasos pequeños dañados o por superficies anormales, sufre **cizallamiento mecánico** y se fragmenta dentro de la circulación. Por eso aquí predomina más la **hemólisis intravascular**.

¿Por qué esa clínica?

- **Fatiga, palidez, disnea:** por anemia hemolítica.
- **Ictericia:** por destrucción acelerada de eritrocitos.
- **Orina oscura / hemoglobinuria:** porque la hemólisis ocurre dentro de los vasos y libera hemoglobina al plasma, que luego puede pasar a la orina.

- **Esquistocitos:** porque el glóbulo rojo se rompe por fuerzas mecánicas y quedan fragmentos eritrocitarios en sangre periférica.

Algo importante en clínica

En la anemia hemolítica microangiopática, además de la clínica anémica, muchas veces domina la clínica de la **enfermedad subyacente**: sepsis, CID, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico o prótesis valvulares.

---

3. Hemólisis infecciosa

Ejemplo clásico: malaria

La malaria produce una combinación de **fiebre, escalofríos, sudoración, malestar general, anemia hemolítica y esplenomegalia**. En casos más severos puede haber **dolor abdominal, dificultad respiratoria, alteraciones neurológicas y daño renal**. Esto ocurre porque el *Plasmodium* invade al eritrocito, se multiplica dentro de él y finalmente lo rompe.

¿Por qué esa clínica?

- **Fiebre, escalofríos y sudoración:** por la respuesta inflamatoria sistémica y los ciclos de ruptura eritrocitaria inducidos por el parásito.
- **Anemia y fatiga:** por destrucción de eritrocitos parasitados.
- **Ictericia:** por hemólisis y aumento de bilirrubina.
- **Esplenomegalia:** porque el bazo aumenta su actividad al filtrar eritrocitos alterados e infectados.
- **Compromiso renal o respiratorio en cuadros severos:** por hemólisis intensa y afectación sistémica de la infección.

Clínica resumida

- fiebre periódica
- escalofríos y sudoración
- anemia hemolítica
- ictericia
- esplenomegalia
- complicaciones renales o neurológicas en formas graves

---

4. Hemólisis por fármacos

La clínica puede parecerse mucho a la autoinmune: **fatiga, palidez, ictericia, esplenomegalia** y, en casos más severos, **hemólisis aguda**. Esto ocurre porque algunos medicamentos inducen formación de anticuerpos contra el eritrocito o favorecen la

unión de anticuerpos a complejos medicamento-membrana. Entre los más descritos están **penicilina a altas dosis, cefalosporinas, quinidina y sulfonamidas**.

¿Por qué esa clínica?

- **Anemia:** por destrucción acelerada de eritrocitos inducida por el medicamento.
- **Ictericia:** por aumento de bilirrubina indirecta secundaria a hemólisis.
- **Esplenomegalia:** si predomina hemólisis extravascular.
- **Esferocitos en algunos casos:** cuando el mecanismo se parece al de la hemólisis inmune extravascular y el bazo retira membrana eritrocitaria.

Clínica resumida

- anemia hemolítica adquirida
- ictericia
- posible esplenomegalia
- antecedente reciente de fármaco sospechoso

---

5. Hiperesplenismo

En el hiperesplenismo, el eritrocito puede ser normal, pero el **bazo hiperfuncionante** lo secuestra y destruye en exceso. La clínica suele ser más **insidiosa**: **anemia crónica, fatiga, palidez y esplenomegalia marcada**. Puede haber también ictericia si la destrucción eritrocitaria es significativa. Esto se debe a que el bazo actúa como un filtro exagerado y aumenta la remoción periférica de células sanguíneas. La esplenomegalia es, por tanto, uno de los hallazgos más orientadores.

¿Por qué esa clínica?

- **Fatiga y palidez:** por anemia crónica.
- **Esplenomegalia:** porque el órgano está aumentado de tamaño y funcionalmente hiperactivo.
- **Ictericia variable:** si la destrucción periférica de eritrocitos aumenta de forma importante.

Cómo resumirlo en tu exposición

Puedes decirlo así:

“La clínica de las anemias hemolíticas extracorpusculares depende del mecanismo externo que destruye al eritrocito. En las inmunológicas predominan anemia, ictericia y esplenomegalia por destrucción esplénica de eritrocitos marcados por anticuerpos. En las microangiopáticas se añaden hemoglobinuria y esquistocitos por fragmentación mecánica intravascular. En las infecciosas, como la malaria, aparecen fiebre,

escalofríos, esplenomegalia y anemia hemolítica por invasión y ruptura del eritrocito. En las inducidas por fármacos la clínica se parece a la autoinmune, y en el hiperesplenismo destaca la esplenomegalia con destrucción periférica aumentada."